Aus dem physiologischen Institut zu Halle a. S.

STANFORD UNIVERSITY LIBRARIES DEC 28 1911

Zur Kenntnis der Autolyse.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde in der Medizin und Chirurgie,

welche

mit Genehmigung der hohen Medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität

Halle-Wittenberg

Sonnabend, den 29. Juli 1911, mittags 12½ Uhr

öffentlich vortragen wird

Walther Lindemann

aus ~~Halle a. S.~~

Halle a. S.
Hofbuchdruckerei von C. A. Kaemmerer & Co.
1911.

Aus dem physiologischen Institut zu Halle a. S.

Zur Kenntnis der Autolyse.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde in der Medizin und Chirurgie,

welche

mit Genehmigung der hohen Medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität

Halle-Wittenberg

Sonnabend, den 29. Juli 1911, mittags 12½ Uhr

öffentlich vortragen wird

Walther Lindemann

aus **Halle a. S.**

Halle a. S.
Hofbuchdruckerei von C. A. Kaemmerer & Co.
1911.

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Halle-Wittenberg.

Referent: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. **Bernstein.**

Schmidt
z. Z. Dekan.

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153712_0077

Zur Kenntnis der Autolyse.

Von

Walther Lindemann.

(Aus dem physiologischen Institut zu Halle a. S.)

(Mit 1 Textfigur.)

Sterile, dem eben getöteten Tiere entnommene Organe (Leber, Milz, Herzmuskel und a. m.), die unter sterilen Bedingungen aufbewahrt werden, gehen bald starke Veränderungen ein, die zum grofsen Teil in einer tryptischen Hydrolyse des Eiweifses bestehen, und unter dem Begriff der Autolyse zusammengefafst werden (Salkowski).[1])

Hierzu kommt, wie Magnus-Levy in Versuchen, bei denen die Mitwirkung von Bakterien wohl sicher ausgeschlossen war, wiederum zeigen konnte, bei der Leberautolyse noch eine beträchtliche Bildung von Gasen (CO_2, H_2, SH_2) und flüchtigen wie nichtflüchtigen Säuren. Die flüchtigen Säuren, welche Magnus-Levy bei (antiseptischer und aseptischer) Autolyse der Leber fand, bestanden zum gröfsten Teile aus Buttersäure und Essigsäure; Ameisensäure war nachweisbar. Proprionsäure sowie Capronsäure konnten nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Sie waren indes wahrscheinlich vorhanden. Das Gasgemisch bestand zu ungefähr gleichen Volumina aus CO_2 und H_2.

1) Salkowski, Zeitschr. f. klin. Medizin Suppl.-Bd. 17.

Da Magnus-Levy gleichzeitig eine starke Abnahme des Kohlehydratgehaltes der Leber nachweisen konnte, so nahm er an, dafs Gasproduktion und flüchtige Fettsäure demselben Prozefs entstammen, und sah beide als aus dem Kohlehydrat hervorgegangen an, durch eine Buttersäuregärung eventuell über die Milchsäurestufe führend. Das Eiweifs hält Magnus-Levy nicht für die Quelle der flüchtigen Fettsäuren (Essig- und Buttersäure), denn das Glykokoll, aus dem die Essigsäure stammen könnte, sei unter den Spaltungsprodukten des Eiweifses nicht in genügender Menge vorhanden, und eine Aminobuttersäure finde sich unter den Bausteinen des Eiweifses nicht. Dem steht indessen entgegen, dafs bei der bakteriellen Eiweifsgärung stets Buttersäure in beträchtlichen Mengen auftritt, die wie Brasch und Neuberg[2]) gezeigt haben, aus der Glutaminsäure anoxybiotisch durch Abspaltung von NH_3 und CO_2 zu entstehen vermag. Es kann demnach besonders unter Berücksichtigung der starken Desamidierung (Jakoby), die sich bei der Leberautolyse zeigt, die Deutung, die Magnus-Levy seinen Versuchen gab, noch nicht als gesichert gelten.

Die Frage, aus welcher Muttersubstanz bei der Autolyse der Leber die flüchtigen Fettsäuren entstehen, ist nun von grofsem Interesse, nicht nur wegen des Einblicks in die intermediären Prozesse beim homoiothermen Tier, sondern auch aus vergleichend physiologischen Gründen; denn an poikilothermen Tieren läfst sich eine anoxybiotische Kohlehydratzersetzung nachweisen (Weinland bei Ascaris, Lesser bei Lumbricus), die zur Bildung von CO_2 und flüchtiger Fettsäure führt, und zwar im intakten Tier. Wenn anderseits die Fettsäurebildung durch Desamidierung aus Aminosäuren vor sich geht, wäre hier ein sehr enger Anschlufs an die Zersetzung des Eiweifses durch anaerobe Bakterien gefunden.

1) Von der umfangreichen Literatur bezüglich der Autolyse können hier nur die Arbeiten erörtert werden, welche in direktem Zusammenhange mit den im folgenden beschriebenen Versuchen stehen. Es sei daher verwiesen auf Magnus-Levy, Hofmeisters Beitr. 1902, Bd. 2 S. 261, ferner Weinland, Die Leber, in Nagels Handb. d. Physiol. Bd. 2, und Oppenheimer, Die Fermente, 1909, Spez. Teil S. 242 ff.

2) Biochem. Zeitschr. Bd. 13 S. 299.

Auf Veranlassung von Herrn Dr. Lesser habe ich es unternommen, Versuche anzustellen, um zu erkennen, ob die gefundenen Gase bei der Autolyse der Leber einmal die gleiche Zusammensetzung aufweisen wie die bei der Buttersäuregärung gefundenen, und ferner ob das Verhältnis von CO_2: flüchtiger Säure demjenigen entspricht, welches bei der Buttersäuregärung des Traubenzuckers gefunden wird. Es sollte ferner nur die aseptische Autolyse untersucht werden, da Antiseptika, wenn in genügender Menge zugesetzt, um die Entwicklung von Bakterien zu verhüten, vielleicht auch die chemischen Prozesse hemmen, welche untersucht werden sollen.

Methodik.

Die Entnahme der Organe geschah in folgender Weise.

Das Tier (ev. narkotisiert) wurde durch Verbluten aus beiden Karotiden getötet, Brust und Abdomen rasiert und gründlich mit Sublimat gewaschen. Darauf wurde mit sterilen Instrumenten die Haut und das Unterhautbindegewebe zurückpräpariert und nunmehr die ganze freigelegte Partie mit dem Bunsenbrenner gründlich abgesengt. Alsdann wurde in der Medianebene in der Lebergegend möglichst hoch oben die Bauchhöhle etwa 3—5 cm weit eröffnet, wiederum die Eröffnungsstelle gründlich mit Bunsenbrenner gesengt, und nun ward mit steriler Pinzette und Schere die Leber in Stückchen herausgeschnitten, wobei auf Zurücklassung der unverletzten Gallenblase geachtet werden mufste. Die Leberstücke wurden sofort in allseitig geschlossene sterile gewogene Gefäfse gebracht, die nach Beschickung mit Leber wiederum gewogen wurden (auf Gramme). Bei der Entnahme des Herzens wurde der Brustraum seitlich eröffnet, unter den gleichen Vorsichtsmafsregeln wie oben beschrieben und ohne Verletzung der Lunge der Herzbeutel seitlich eröffnet und das Herz hervorgeholt, während das Sternum von oben her gegen die Gefahr des Auffallens von Luftkeimen schützte.

Die Organe wurden bei einer Reihe von Versuchen in Rezipienten von zylinderischer Gestalt, welche 150 bis 300 ccm Inhalt hatten, gebracht (Fig. 1). Diese waren mit einem weiten Glashahn (H^2) an einem Ende und einem Kapillarhahn (H^1) am anderen Ende versehen. Aufserdem besassen sie eine weite seitliche Öffnung (E), die durch einen eingepafsten Kautschukstopfen verschlossen wurde. Dabei wurde so verfahren.

H_1 und H_2 wurden so gedreht, dafs der Innenraum abgeschlossen war, dann wurden beide dicht mit Watte umwickelt, die Öffnung E wurde mit festgedrehtem Wattepfropf verschlossen. Nunmehr wurde im Dampftopf sterilisiert. Nach dem Abkühlen wurde das Gefäfs mit Wattestopfen gewogen. Das Leberstück wurde unter Absengen des Glasrandes und Wattestopfens bei E hineingebracht und sofort wieder mit Wattestopfen verschlossen und wieder gewogen.

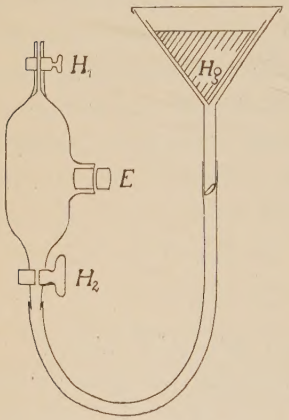

Fig. 1.

Nach Beendigung des Einfüllens der Organteile des Tieres wurde der Wattestopfen entfernt und ein durch Auskochen sterilisierter Kautschukstopfen noch möglichst heifs an seine Stelle gebracht. Vorher war Quecksilber sterilisiert worden.

Hierzu wurde Quecksilber auf ein in einem grofsen Glastrichter befindliches starkes Filter gegossen und dann der Trichter oben durch Bedecken mit Filtrierpapier, das festgebunden wurde, verschlossen; das Ganze wurde dann in einen Asbesttrockenkasten gesetzt und drei Stunden etwa auf 150° C erwärmt (Lufttemperatur des Trockenkastens).

Nach dem Abkühlen wurde der Quecksilbertrichter mit dem Rezipienten durch einen kurzen, dickwandigen Schlauch (in Wasser ausgekocht, aus dem kochenden Wasser herausgenommen) mit dem Rezipienten in Verbindung gebracht (s. Figur). Nach dem der Schlauch, die Hähne, besonders aber der Kautschukstopfen (E) mit starken Fäden festgebunden und das Ganze an passenden Stativen und Halteklemmen angebracht war, wurde mit einem glühenden Draht ein kleines Loch durch das den Trichter deckende Filtrierpapier gebrannt und ebenso durch das Filter, welches das Quecksilber trug. Das Quecksilber flofs nun durch den Schlauch und verdrängte nach Öffnung von H^2 und H^1 die Luft völlig aus dem Rezipienten und trug das Organstück bis oben an den Kapillarhahn hinauf. Dieser wurde nun geschlossen und das Ganze in den Thermostaten gebracht. Das entstehende Gas sammelte sich unterhalb des Kapillarhahnes an und konnte von Zeit zu Zeit abgenommen werden[1]). Analysiert

1) Bei der Entnahme des Gases wurde der Schlauch, der über die

wurde in Hempelschen Büretten über angesäuertem Wasser als Sperrflüssigkeit, mit gleichzeitiger Ablesung von Temperatur und Barometer. CO_2 wurde durch KOH absorbiert, H_2 durch Verknallen mit O_2 bestimmt.

Nach Beendigung des Versuches wurde zunächst durch Abimpfung auf Bouillonröhrchen und Ausgiefsen von Traubenzuckeragar oder Gelatineplatten unter aeroben und anaeroben Bedingungen auf Bakterien geprüft.[1]) Nur die Versuche, die nach bakteriologischer Prüfung anaerob und aerob steril waren, sind im folgenden angeführt.

Die Organstücke, die bakteriologisch für steril erklärt waren, wurden alsdann auf flüchtige Säuren in der Weise verarbeitet, dafs die entstandene Flüssigkeit abgegossen, mit Alkohol (doppeltes Volumen) von 96% gefällt, filtriert und durch Soda schwach alkalisch gemacht wurde. Das Ungelöste wurde 3—4mal in der Reibschale unter Zusatz von Quarzsand verrieben und mit Alkohol extrahiert, bis der Alkohol keine stark färbenden Substanzen mehr aufnahm. Die gesamten Filtrate wurden bei schwach alkalischer Reaktion und etwa 50° C auf dem Wasserbade eingedunstet, der sirupöse Rückstand nach Suspension in Wasser mit H_3PO_4 angesäuert und die flüchtigen Säuren mit Wasserdämpfen destilliert. Das Destillat wurde mit $^1/_{10}$ Barytlauge titriert (Phenolphtalein als Indikator).

Versuche.

Die Versuche zerfallen in Versuche mit Organen des Kaninchens einerseits, und des Hundes und der Katze anderseits. Benutzt wurde Leber und Herz, da sterile Entnahme von Lunge und Niere stets mifslang und Muskelstücke fast stets

Kapillare des Kapillarhahns geschoben war, meist ausgekocht. Während der Apparat im Thermostaten stand, wurde der Kapillarhahn stets mit sublimatgetränkter Watte umwickelt.

1) Die bakteriologische Untersuchung hat stets Herr Dr. Kathe, I. Assistent am Hygienischen Institut, ausgeführt; ich möchte Hrn. Dr. Kathe auch an dieser Stelle für seine Unterstützung, ohne die meine Arbeit unmöglich gewesen wäre, herzlich danken.

unsteril waren. Ferner wurden Versuche bei Zimmertemperatur und solche bei 37° C angestellt.

I. Kaninchenleber.

a) bei Zimmertemperatur.

31. X. 08. 34 g Leber entwickelten bei 25° C in zwölf Tagen 0,52 ccm CO_2 (0° und 760 mm Hg)[1]) und ergaben flüchtige Säuren höchstens in Spuren. Dabei fand starke Eiweifshydrolyse und Verflüssigung statt, nach acht Tagen kristallisierte Tyrosin (nach Abbruch des Versuches mikroskopisch und durch Millonsche Probe identifiziert) aus. Der Geruch der Leber am Ende des Versuches war der gleiche wie der der frischen.

b) bei 37° C.

21. I. 09. 40 g Leber um 1 Uhr 10 in den Thermostaten. Am 23. I. ist Tyrosin auskristallisiert, bis 11 Uhr 20 a. m. haben sich 4,5 ccm Gas entwickelt. In der folgenden Tabelle ist die Gasentwicklung angegeben nach Umrechnung auf 100 g Leber:

Zeit in Tagen	100 g Leber entwickeln in ccm		Bemerkungen
	CO_2	H_2	
Nach 2 Tagen, 23. I. 09	7,2	1,7	
» 2 » 25. »	5,9	5,5	
» 3 » 28. » »	5,5	?	H_2-Bestimmung
» 3 » 1. II. »	8,7	2,4	mifslungen
» 3 » 4. »	15,4	4,4	
» 2 » 6. » »	10,9	2,4	
» 4 » 10. » »	8,3	?	H_2-Bestimmung
» 12 » 22. » »	15,5	0	mifsglückt
» 8 » 2. III. »	18,2	0	
» 13 » 15. »	17,0	0	
» 15 » 30. »	15,5	0	

Auf 100 g Leber ergaben sich am Ende des Versuches flüchtige Säure 35 ccm $^1/_{10}$ normal Barytlauge. Das Gesamtergebnis ist demnach, wenn für die beiden verloren gegangenen

1) Alle Angaben bezüglich der gefundenen Gase sind in Kubikzentimeter gemacht, auf 0° und 760 mm Hg reduziert.

Wasserstoffbestimmungen Werte entsprechend den vorausgehenden letzten H_2-Bestimmungen gesetzt werden (5,3 und 2,1 ccm), dafs 100 g Kaninchenleber bei 37° C in 67 Tagen lieferten: 35 ccm $^1/_{10}$ Normal-Säure sowie 128,1 ccm CO_2 und 23,8 ccm H_2.

Die Säure, auf Buttersäure umgerechnet, würde ergeben 308 mg Buttersäure; das Verhältnis von $CO_2 : H_2$ ist 5,4 : 1. Die Gasentwicklung ist eine langsame und im grofsen und ganzen ziemlich gleichmäfsige, aber gegen Ende des Versuchs allmählich verlangsamt. Der Gang der Gasentwicklung ist völlig verschieden von den später zu beschreibenden Versuchen mit Hundeleber. Der Geruch der Leber am Schlufs des Versuches war angenehm, an Fleischextrakt erinnernd, dabei etwas obstartig.

26. VIII. 09. 25 g Kaninchenleber.

Zeit in Tagen	100 g Leber entwickeln in ccm		Bemerkungen
	CO_2	H_2	
Nach 2 Tagen, 28. VIII. 09	57,2	1,2	
» 7 » 4. IX. »	31,6	0	Am 5. Tage, 31. VIII., Auftreten von Tyrosinkristallen

Auf 100 g Leber ergaben sich am Ende des Versuches (neun Tage) flüchtige Säuren entsprechend 7,6 ccm $^1/_{10}$ Normal-Lauge, auf Buttersäure umgerechnet 66,9 mg, sowie 88,8 ccm CO_2 und 1,2 ccm H_2; das Verhältnis $CO_2 : H_2 = 74 : 1$. Geruch wie beim vorigen Versuch.

4. XI. 09. 60 g Kaninchenleber.

Zeit in Tagen	100 g Leber entwickeln in ccm		Bemerkungen
	CO_2	H_2	
Nach 3 Tagen, 7. XI. 09	7,0	0	
» 22 » 29. » »	4,5	0	
» 73 » 9. II. »	?	—	Geringe Gasmenge ganz wenige ccm betragend, die vor der Messung bei der Analyse verloren gingen

Nach 95 Tagen ergab sich auf 100 g Leber flüchtige Säure entsprechend 8,25 ccm $^1/_{10}$ Normal Barytlauge = 72,6 mgr Buttersäure und 11,5 ccm CO_2, keine H_2 in 25 Tagen.

Geruch wie beim vorigen Versuch. Das Gas schwärzte Bleipapier.

4. XI. 09. 19 g Kaninchenleber.

Zeit in Tagen	100 g Leber entwickeln in ccm		Bemerkungen
	CO_2	H_2	
Nach 3 Tagen, 7. XI. 09	10,0	0	
» 22 » 29. » »	5,5	0	Reichlich Tyrosinkristalle

Nach 25 Tagen wurde die Leber nach der Methode von Grafe[1]) auf NH_3 verarbeitet; es ergaben sich in 100 g Leber neugebildet (nach Abzug der in einer frischen Kontrolleber nach der gleichen Methode gefundenen NH_3-Menge) in 25 Tagen 100,9 mgr. NH_3 und 15,5 ccm CO_2, kein H_2. Geruch wie beim vorigen Versuch.

2. Katzenleber.

a) bei 37° C.

5. V. 09. 33 g Katzenleber.

Zeit in Tagen	100 g Leber entwickeln in ccm		Bemerkungen
	CO_2	H_2	
Nach $^2/_3$ Tagen, 6. V. 09	282,9	91,8	Starke Gasentwicklung schon nach 14 Stdn. bemerkt
» 1 » 7. » »	123,9	14,1	
» 9 » 15. » »	62,1	0	

Nach elf Tagen fanden sich auf 100 g Leber flüchtige Säuren entsprechend 81 ccm Normal-Lauge = 712,8 mgr. Buttersäure, 468,9 ccm CO^2 und 105,9 H_2. $CO_2 : H^2 = 4{,}4 : 1$, Geruch intensiv, unangenehm.

1) Grafe, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 48 S. 300.

11. VI. 09. 19 g Katzenleber.

Infolge Undichtigkeit des Kapillarhahns ging in diesem Versuche der gröfste Teil des Gases verloren. Nach neun Tagen war in dem erhaltenen Gase nur noch CO_2 nachweisbar neben bleipapierschwärzendem Gase. Nach 20 Tagen fanden sich auf 100 g Leber flüchtige Säuren entsprechend 119,5 ccm $^1/_{10}$ Normal-Lauge gebildet.

b) bei 17—19° C.

11. VI. 09. 25 g Katzenleber.

Diese Leber ist die einzige, welche bei Zimmertemperatur Gas gebildet hat; es wuchs indes auf einer Platte eine Kolonie, und zwar anaerob, während die übrigen Kontrollplatten steril blieben. Die eine infizierte Platte war wahrscheinlich beim Impfen durch einen Luftkeim infiziert worden. Daher wird dieser Versuch mit angeführt.

Zeit in Tagen	100 g Leber entwickeln in ccm		Bemerkungen
	CO_2	H_2	
Nach 6 Tagen, 16. V. 09	146,8	34	Gasentwicklung begann nach drei Tagen am 15. V. abends
» 9 » 24. » »	172,0	5,6	
» 7 » 1. VI. »	18,0	0	

Im ganzen wurden in 22 Tagen von 100 g Leber gebildet 336,8 ccm CO_2 und 39,6 ccm H_2 ($CO_2 : H_2 = 8{,}5 : 1$), flüchtige Säure entsprechend 72,7 ccm $^1/_{10}$ Normal-Lauge = 639,8 mg Buttersäure.

3. Hundeleber.

a) bei Zimmertemperatur.

Es wurden mehrere Lebern untersucht, stets ohne Gasentwicklung, dagegen trat nach zwei bis drei Tagen starke Verflüssigung ein, es kristallisierte Tyrosin aus. Eine Leber wurde darauf nach dreitägigem Stehen bei 17 bis 19° C in den Thermostaten bei 40° C gebracht. Es trat indes auch nach 14tägigem

Verweilen keine Gasbildung ein. Nach 18tägigem Versuche (4 Tage bei 17—19° C, 14 Tage bei 40) fanden sich in 100 g Leber flüchtige Säuren entsprechend 17,1 ccm $^1/_{10}$ Normal-Lauge.

b) bei 37° C.

17. VII. 09. 22 g Hundeleber.

Zeit in Tagen	100 g Leber entwickeln in ccm CO_2	100 g Leber entwickeln in ccm H_2	Bemerkungen
Nach $^2/_3$ Tagen, 18. VII. 09	259,1	117,2	Nach 11 Stunden geringe Gasentwicklung, etwa 20 ccm
» 1 » 19. » »	445,4	160,4	
» 1 » 20. » »	294,0	81,8	
» 6 » 22. » »	59,5	11,3	
» 3 » 25. » »	40,4	6,3	Am 26. VII. Tyrosinkristalle
» 2 » 31. » »	22,7	1,3	

In 14 Tagen wurden gebildet von 100 g Leber 1283,4 ccm CO_2 und 414,6 ccm H_2 ($CO_2 : H_2 = 3:1$) und flüchtige Säure, entsprechend 175 ccm $^1/_{10}$ Normal-Lauge = 1540 mg Buttersäure. Die Leber roch am Schlusse intensiv und sehr unangenehm. Das Gas schwärzte Bleipapier.

10. I. 09. 53 g Hundeleber.

Zeit in Tagen	100 g Leber entwickeln in ccm CO_2	100 g Leber entwickeln in ccm H_2	Bemerkungen
Nach $^2/_3$ Tagen, 11. I. 09	294,3	43,1	Nach 7 Stund. noch keine Gasentwicklung
1—3 » 11. » »	24,7 37,2	3,6 1,3	
» 1 » 12. » »	25,6	0	
» 2 » 14. » »	?	—	Gas ging vor der Messung verloren, ca. 30 ccm auf 100 g Leber

100 g Leber entwickelten in vier Tagen 381 ccm CO_2 und 48 ccm H_2 ($CO_2 : H_2 = 8:1$); flüchtige Säure, entsprechend

67,7 ccm $^1/_{10}$ Normal-Lauge. Das Gas schwärzte Bleipapier. 100 g frische Leber enthielten, sofort nach dem Tode des Tieres untersucht, 8 ccm $^1/_{10}$ normal flüchtige Säure.

Eine Übersicht über alle angeführten Versuche gibt Tab. I.

Tabelle I.

Tier	Dauer in Tagen	Auf 100 g Leber: Gesamtgas in ccm CO_2	Gesamtgas in ccm H_2	$CO_2 : H_2$	CO_2 in mg	Fettsäure in mg als Buttersäure berechnet	Abweichung der Buttersäure in %	Temp. °C
Kaninchen								
31. X. 09	12	1,5	—	—	3,3	—	—	17—19
21. I. »	68	128,1	23,8	5,4 : 1	251,7	308,0	+22,8	37
26. VIII. »	9	88,8	1,2	74 : 1	174,5	66,9	— 66	37
4. XI. »	22 (95)	11,5 (+ x)	—	—	22,6 (+ x)	72,6	(+200)	37
Katze								
5. V. 09	11	468,9	105,9	4,4 : 1	921,2	712,8	— 23	37
11. VI. »	22	336,8	39,6	8,5 : 1	661,8	639,8	— 3,3	17—19
Hund								
17. VII. 09	14	1283,4	414,6	3 : 1	2522,0	1540,0	— 39	37
10. I. »	4 (6)	381,8	48	8 : 1	750,2	595,8	— 20	37

Bei Betrachtung der Tabelle sowie des Verlaufes der einzelnen Versuche zeigt sich eine völlige Verschiedenheit zwischen Hund und Katze einerseits und Kaninchen anderseits. Gasbildung sowohl als Bildung flüchtiger Säuren ist beim Kaninchen ganz erheblich geringer, selbst bei 68tägiger Versuchsdauer wird nur etwa ein Drittel der CO_2-Menge gebildet, welche bei der Katze in elf, beim Hund in vier Tagen schon produziert werden. Und ähnlich ist die Bildung flüchtiger Säuren. Auch ist der Verlauf ein ganz anderer. Bei Katze und Hund rasch einsetzend und nach kurzer Zeit zum Maximum führend, um schon nach zwei bis drei Tagen zu recht geringen Werten abzusinken, wird die Hauptmenge des Gases an den beiden ersten Tagen entwickelt. Beim Kaninchen verläuft eine langsame, gleichmäfsige Gasbildung über lange Zeit hin, ohne ein deutlich erkennbares Maxi-

mum zu zeigen. Von hohem Interesse ist ferner, dafs die Gas- und Säurebildung nur eintritt bei 37 Grad bei Hund und Kaninchen. Bei der Katze habe ich allerdings in einem Versuche bei Zimmertemperatur Gasbildung gefunden. Indes ist gerade bei diesem Versuche die Bakterienfreiheit zweifelhaft. Über Autolyse der Katzenleber bei Zimmertemperatur kann daher ein endgültiges Urteil noch nicht abgegeben werden. Äufserst wichtig erscheint auch der Befund, dafs die Hundeleber, nachdem bei Zimmertemperatur die tryptische Eiweifshydrolyse erfolgt ist, nunmehr in den Thermostaten gebracht, keine Gasbildung zeigte, auch nicht nach 14tägigem Verweilen. Hier wären weitere Versuche, die ich mir vorbehalte, von Interesse, welche zeigen würden, wie lange eine Hundeleber bei Zimmertemperatur gehalten werden kann, um bei nachträglicher Erwärmung auf 37 Grad noch Gasbildung und Säuerung zu zeigen.

Von gröfster Bedeutung ist die Frage, ob es sich hier um bakterielle Prozesse handelt, oder um Vorgänge, welche den in der Leber vorhandenen Faktoren zuzuschreiben sind, die nach dem Tode des Tieres infolge des nunmehr erfolgenden Aussetzens der chemischen Regulationen regellos auf die in der Leber vorhandenen Vorratsstoffe wirken. Die im vorstehenden angeführten Versuche sind etwa ein Drittel aller Versuche, die ausgeführt wurden. Die übrigen zwei Drittel zeigten Bakterienwachstum. Sie waren genau in gleicher Weise, gleicher Dauer usw. ausgeführt. Es ist nicht gut einzusehen, warum Bakterien, welche einen so bedeutenden Umsatz (500 ccm CO_2 in 15 Tagen!) verursachen, sich dem Nachweis durch Kulturverfahren entziehen sollten. Immerhin ist zuzugeben, dafs bei Hunde- und Katzenleber sich ein Beweis für den Ausschlufs von Bakterien exakt nicht führen läfst, da ja immer gesagt werden kann: »negative Versuche beweisen nicht«. Nun zeigt aber das Beispiel der Hundeleber bei Zimmertemperatur, dafs sterile Hundelebern gewonnen wurden bei dem von mir benutzten Verfahren. Denn diese Lebern entwickelten auch bei nachträglicher Bebrütung kein Gas. Bakterienwachstum ohne Gasbildung ist aber ebensowenig möglich als die Existenz eines höheren Organismus ohne

CO_2-Abgabe. Ferner könnte es sich bei allen Versuchen nur um zu anaerobem Leben befähigte Bakterien gehandelt haben.

Mit Sicherheit glaube ich indes bei der Kaninchenleber Bakterien ausschliefsen zu können. Es ist bekannt und geht besonders deutlich aus Rubners[1]) direkter kalorimetrischer Bestimmung bei wachsenden Bakterienkulturen hervor, dafs hierbei stets, nach kurzer Bebrütung, sehr rasch zum Maximum ansteigende exothermische Prozesse einsetzen, die nach ein bis zwei Tagen wieder zu ganz geringen Werten herabsinken, Prozesse also, wie wir sie bei der Autolyse der Hundeleber bereits kennen gelernt haben. Da nun bei meinen Leberversuchen am Kaninchen bei 37° eine fast ganz gleichmäfsige träge fortschleichende Gasentwicklung erfolgte, so glaube ich, dafs diese von Bakterien nicht herstammen kann. Hier würden also mit Sicherheit Prozesse anzunehmen sein, die CO_2 und H_2 als Gase und flüchtige Säuren hervorbringen.

Die grofse Differenz zwischen Kaninchen einerseits und Katze und Hund anderseits, sowohl im zeitlichen Ablauf der Gasentwicklung als auch im quantitativen Ablauf der Prozesse tritt in Magnus Levys Versuchen nicht hervor; vielleicht weil bei diesen Versuchen die Leber unter Toluolwasser gebracht und somit Gelegenheit gegeben war zu reichlicher Diffusion aus den Leberzellen.

Gegenüber der Frage nach den Muttersubstanzen der gefundenen Produkte scheint mir ein völlig abschliefsendes Urteil noch nicht möglich. Das Verhältnis von CO_2 zu H_2 ist, wie man aus der Tabelle sieht, ein völlig anderes, als es sowohl der schematischen Gleichung der Buttersäuregärung entspricht (1:1), wie auch dem hierbei empirisch gefundenen Gasgemenge, in welchem stets der Wasserstoff mehr als die Hälfte des Gesamtvolumens einnimmt, während bei der Leberautolyse stets weniger H_2 als CO_2 gefunden wurde, und zwar in aufserordentlich wechselnden Mengen. Da es aber möglich ist, dafs der entstehende H_2 bei anderen Prozessen zum Teil gebunden wird, — etwa Reduktion von Oxyfettsäuren zu Fettsäuren — so scheint

1) Archiv f. Hygiene Bd. 48 S. 260.

mir dieser Punkt, obwohl er immerhin gegen die Annahme einer Buttersäuregärung aus Kohlehydrat spricht, nicht absolut beweisend zu sein.

Wenn ferner die Gesamtsäure als Buttersäure berechnet wird, so bietet sich die Möglichkeit, diese in bezug zu der Gesamtmenge der CO_2 zu setzen. Aus der Formel:

$$C_6 H_{12} O_6 = C_4 H_8 O_2 + 2 CO_2 + 2 H_2$$
$$180 = 88 + 88 + 4$$

ergibt sich, dafs gleiche Gewichtsmengen CO_2 und Buttersäure entstehen müfsten. Wie die Tabelle (S. 11) zeigt, ist dies keineswegs der Fall, sondern es finden sich in der Mehrzahl der Fälle erheblich weniger Gesamtsäuren, in einigen aber auch erheblich mehr; ein konstantes Verhältnis zwischen CO_2 und Fettsäure läfst sich aus diesen Zahlen nicht erkennen, so dafs der Schlufs: Gesamt-CO_2 und gesamtflüchtige Säure entstammen ein und demselben Prozefs, einer fettsauren Gärung von Kohlehydrat, keineswegs begründet ist. Insbesondere findet sich bei zwei Kaninchenlebern erheblich mehr Fettsäure gebildet als der Kohlensäure entspricht. Wollte man in diesem Falle die Fettsäure als aus Kohlehydrat hervorgegangen ansehen, so käme hier mindestens für einen beträchtlichen Bruchteil der Fettsäure eine andere Quelle in Frage, die, da nach früheren Versuchen von Schülern Hofmeisters bei der Leberautolyse Veränderungen am Fett nicht bemerkbar sind, nur die Spaltungsprodukte des Eiweifses sein können. Es ist daher in einer autolysierten Leber (Kaninchen) zunächst einmal eine Bestimmung von CO_2-Produktion und Neubildung von NH_3 gemacht worden. Es fanden sich gebildet 29,4 mg CO_2 und 100,9 mg NH_3. Zur Bestimmung neugebildeter Fettsäure kann der Wert eines anderen Leberstückes herangezogen werden, das von demselben Tiere stammte, allerdings erheblich länger autolysiert wurde, daher der Fettsäurewert, mit 72,6 mg Buttersäure vielleicht etwas zu hoch angesetzt ist. Da auf ein Molekül Fettsäure bei der Desamidierung ein Molekül NH_3 frei wird, würden bereits 17 mg NH_3 ausreichen für die Bildung von 88 mg Buttersäure. Dafs hierbei die Buttersäure — ebensowenig wie bei der anoxybiotischen Eiweifsgärung durch

Bakterien — aus Aminobuttersäure entstehen mufs, wurde bereits oben im Anschlufs an Neuberg erwähnt. Wenn nun eine so beträchtliche Menge NH_3 entsteht, so sind die gefundenen Fettsäuremengen also erheblich geringer, als einer solchen Bewertung entspricht. Dies kann damit zusammenhängen, dafs einmal bei der Desamidierung auch nicht flüchtige Säuren entstehen könnten, zweitens aber dafs ein Teil der Säuren weiter verändert wird. Denn bei der einfachen Desamidierung kann weder CO_2 noch H_2 gefunden werden. Hier ist möglich, dafs durch Abtrennung des Carboxyls vielleicht nach einem Schema:

$$R - COOH + H_2O = R - OH + CO_2 + H_2,$$

wie dies von Weinland anoxybiotisch bei Calliphora bemerkt wurde, Fettsäuren verschwinden. Es müfste dann gelingen, die betreffenden Alkohole zu finden[1]).

Die Möglichkeit, die gefundenen Produkte aus dem Eiweifs abzuleiten, liegt daher vor. Sie wird ferner gestützt durch die Tatsache, dafs Gasbildung, wenigstens bei Kaninchen und Hund, nur dann eintritt, wenn die Leber sofort nach dem Tode auf 37° erwärmt wird. Läfst man die Verflüssigung (Eiweifshydrolyse), die auch bei Zimmertemperatur in zwei bis drei Tagen zum Tyrosin führt, bei niederer Temperatur ablaufen, so findet nachträglich auch bei 37° keine Gasbildung und Säuerung mehr statt. Hier werden NH_3-Bestimmungen zu zeigen haben, ob mit der tryptischen Hydrolyse bei Zimmertemperatur Desamidierung einhergeht oder nicht.

Bezüglich der Versuche mit anderen Organen als Leber (Muskel, Lunge, Niere, Herz) ist folgendes zu bemerken: Lunge sowohl als Niere habe ich niemals steril erhalten können. Muskel verhältnismäfsig schwer, etwa 10%, leicht dagegen Herz. Weder Muskel noch Herz (Kaninchen, Hund) zeigten jemals Gasbildung, bei der Katze trat in einem Falle eine ganz geringe CO_2-Produktion ein. Auch die gebildete Fettsäure war erheblich

1) Versuche nach dieser Richtung, ebenso wie eingehendere gleichzeitige Bestimmungen von CO_2, Fettsäure und NH_3 behalte ich mir vor.

kleiner als in der Leber (15,7 ccm $^1/_{10}$ Normal-Lauge in zehn Tagen beim Hund, 7,8 ccm in 63 Tagen beim Kaninchen, 48 ccm in 109 Tagen bei der Katze auf 100 g frische Substanz berechnet). Die Hydrolyse des Eiweifses geht, wie es scheint, im Muskel sehr erheblich langsamer vor sich. An einem sterilen Katzenherzen zeigten sich erst nach zwei Monaten Tyrosinkristalle, die bei der Leber schon nach zwei bis drei Tagen auftraten.

Zusammenfassung.

Es wurde die Autolyse von Lebern von Kaninchen, Katze und Hund durch Entnahme steriler Organe aus dem eben getöteten Tier ohne Zusatz eines Antiseptikums beobachtet. Dabei zeigte sich, dafs Eiweifshydrolyse stets eintritt, Gasbildung und Säuerung nur, wenn die Organe sofort nach Entnahme auf 37° erwärmt wurden. CO_2 und H_2 treten in keinem konstanten, sondern sehr wechselnden Verhältnisse auf. H_2 kann beim Kaninchen fehlen. Zwischen CO_2-Bildung und der Bildung von flüchtigen Fettsäuren findet kein konstantes Verhältnis statt. Dies spricht gegen eine Fettsäuregärung von Kohlehydrat. Die Möglichkeit der Ableitung der Säuren aus den Spaltungsprodukten des Eiweifses wurde durch Nachweis der beträchtlichen Desamidierung gezeigt. Zwischen Kaninchen einerseits und Katze und Hund anderseits bestehen starke quantitative Differenzen. Auch ist der Gang der Gasentwicklung ein ganz verschiedener.

Bezüglich der Autolyse des Muskels und Herzens bestätigen meine Versuche die Befunde Magnus-Levys vollständig.

Meinem hochverehrten Chef, Herrn Geheimrat Bernstein, dem Direktor des Physiologischen Institutes zu Halle a. S., möchte ich am Schlufs auch an dieser Stelle danken, dafs er mir gestattete, vorliegende Arbeit in seinem Institute durchzuführen, und mir die reichen Mittel desselben hierfür zur Verfügung stellte.

Herrn Privatdozent Dr. Lesser danke ich herzlich für die Anregung und die stets freundliche Hilfe, mit der er mich während der Arbeit, besonders bei den Versuchen, unterstützt hat.

Lebenslauf.

Am 22. März 1886 wurde ich, Heinrich Walther Lindemann, als Sohn des Kaufmanns Heinrich Lindemann und seiner Ehefrau geb. Faust zu Halle a. S. geboren. Ich bin preußischer Staatsangehörigkeit und evangelischer Konfession.

Meine Schulbildung erhielt ich auf der Lateinischen Hauptschule der Franckeschen Stiftungen. Ostern 1905 verließ ich dieselbe mit dem Reifezeugnis und studierte in Halle a. S. Medizin. Im sechsten Semester diente ich mit der Waffe. Physicum und Staatsexamen bestand ich mit „sehr gut“.

Im Praktischen Jahr war ich zunächst im Physiologischen Institut zu Halle tätig, dann drei Monate in München an der Orthopädischen Poliklinik und 5 Monate in Mannheim am Allgemeinen Krankenhause.

Meine Lehrer waren:

Anton, Baumgarten, Bernstein, v. Bramann, Dorn, Döbner, Eberth, Eisler, Fraenkel, Frese, Freund, Fromme, Gebhardt, Grenacher, Harnack, v. Hippel, Isemer, Klebs, Küster, Lesser, Loening, Mohr, Roux, Robert, Sobernheim, Schmidt, Schmidt-Rimpler, Stoeltzner, Stieda, Schulz, Veit, Vaihinger, Vorländer, Volhard, Wullstein.

Allen bin ich zu vielem Dank verpflichtet.